

71

POWERED BY **Dialog**

Benzhydryl-sulphinyl-acetamide or N,N-diphenyl-malonamide derivs. - with CNS stimulant, anti-fatigue, anti-aggressive and anti-dyskinesia activity (BE 2.10.78)

Patent Assignee: LAB LAFON SA L

Inventors: LAFON L

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 2809625	A	19781005				197841	B
BE 865468	A	19781002				197841	
NL 7803432	A	19781003				197842	
DK 7801408	A	19781023				197846	
JP 53121724	A	19781024				197848	
FR 2385693	A	19781201				197902	
US 4177290	A	19791204	US 78885009	A	19780309	197950	
CA 1091679	A	19801215				198103	
GB 1584462	A	19810211				198107	
CH 628026	A	19820215				198211	
DE 2809625	C	19850509				198520	
IT 1094041	B	19850726				198643	
JP 87009103	B	19870226				198712	
NL 188692	B	19920401	NL 783432	A	19780331	199216	

Priority Applications (Number Kind Date): GB 7713579 A (19770331)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
NL 188692	B		6		

Abstract:

DE 2809625 A

New substd. acetamide derivs. are cpds. of formula (Ie and acid addn. salts of those derivs. in which A is a basic residue. In the formula, Z is CHSO- or NCO-; A is H, 1-4C alkyl, 1-4C hydroxyalkyl or -YNR1R2; Y is opt. branched 1-4C hydrocarbon residue; R1,R2 are H or 1-4c alkyl, or NR1R2 is opt. substd. 5- to 7-membered N-heterocyclic gp. opt. contg. a second hetero-atom such as O or N. Rings (a) and (b) may be substd. by F, Cl, Br, CF3, NO2, NH2, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy and/or methylenedioxy.

(I) have CNS activity and are useful for the treatment of neuropsychiatric disorders. Specific cpds. (I)

BEST AVAILABLE COPY

include 2-(benzhydrylsulphinyl)-acetamide. In an example, this is prepd. by treating (benzhydrylthio) acetic acid with SOCl₂ to give the acid chloride, reacting this with ammonia to give 2-(benzhydrylthio) acetamide, and oxidising this with H₂O₂ in acetic acid.

Derwent World Patents Index

© 2005 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 2060004

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 78 05590

(54) Dérivés d'acétamide utiles notamment en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). C 07 C 147/14; A 61 K 31/16; C 07 C 103/32.

(22) Date de dépôt 27 février 1978, à 15 h 46 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 31 mars 1977, n. 13.579/1977 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 43 du 27-10-1978.

(71) Déposant : Société anonyme dite : LABORATOIRE L. LAFON, résidant en France.

(72) Invention de : Louis Lafon.

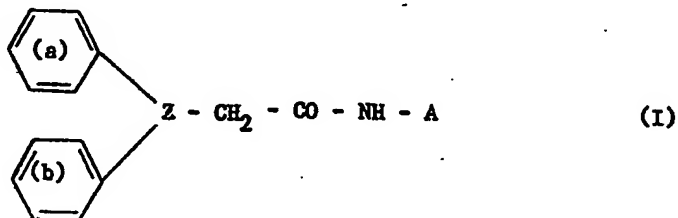
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux, des dérivés d'acétamide. Elle concerne également le procédé de préparation desdits produits et leur application en thérapeutique, notamment comme ingrédients actifs sur le SNC.

5 Les nouveaux produits selon l'invention sont choisis parmi l'ensemble constitué par :

a) les dérivés d'acétamide de formule générale :



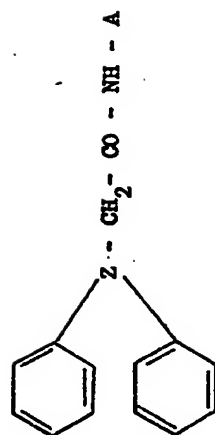
dans laquelle,

- chacun des cycles (a) et (b) peut être substitué par un ou plusieurs groupes F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , NH_2 , alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkoxy en $\text{C}_1\text{-C}_4$, méthylènedioxy ;
- 15 - Z représente >CHSO- ou >NCO- ; et
- A représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, un groupe hydroxyalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, ou un groupe $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-Y-}$ (où Y est un reste hydrocarboné en $\text{C}_1\text{-C}_4$ à chaîne linéaire ou ramifiée ; et R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun H et alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, R_1 et R_2 considérés ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés pouvant
- 20 former un groupe N-hétérocyclique de 5 à 7 sommets et susceptible d'être substitué, d'une part, et de contenir un second hétéroatome tel que N et O d'autre part) ; et,

b) leurs sels d'addition lorsque A comporte un reste basique.


25 On a consigné de façon non limitative dans le tableau ci-après un certain nombre de composés selon l'invention.

TABLEAU



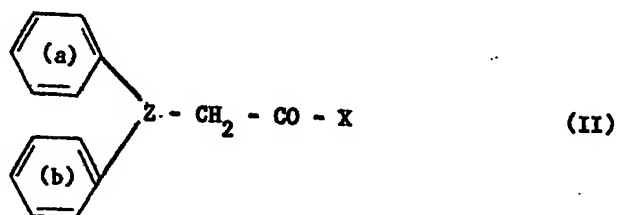
Exemple	N° de code	Z	A	Point de fusion
1	CRL 40476		H	164-166°C
2	CRL 40542		H	136°C
3	CRL 40543			180 - 181°C ^(a)
Note : (a) : la base libre correspondante fond à 116-117°C.				

Parmi les groupes NR_1R_2 inclus dans les définitions données ci-dessus, on peut citer notamment les groupes diméthylamino, diéthylamino, pyrrolidino, pipéridino, 4-méthylpipéridino, 4-phénylpipéridino, 4-(p-chlorophényl)pipéridino, morpholino, pipérazino, 4-méthylpipérazino, 4-(β-hydroxyéthyl)pipérazino, 4-phénylpipérazino, 4-(p-chlorophényl)pipérazino, hexaméthylèneimino.

Parmi les groupes A préférés selon l'invention, on peut notamment mentionner les groupes H , CH_2CH_2OH , CH_2CH_2N .

Par sels d'addition on entend ici les sels d'addition d'acides obtenus par réaction de la base libre avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule I peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques. Le procédé de préparation préconisé selon l'invention consiste à faire réagir un dérivé d'acide de formule :

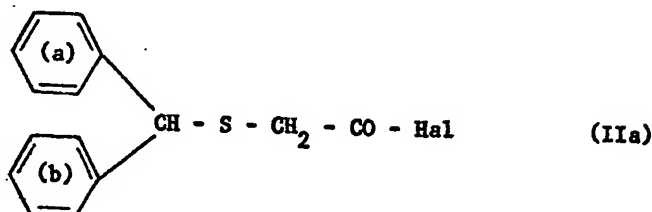


(dans laquelle Z est défini comme ci-dessus, les cycles (a) et (b) peuvent être substitués comme indiqué ci-dessus, et X représente un groupe alkoxy inférieur en C_1-C_3 ou un atome d'halogène F, Cl, Br, I, l'halogène préféré étant le chlore), avec une amine de formule :



(où A est défini comme ci-dessus).

Les composés sulfinyle ($Z = >CHSO-$) peuvent être préparés selon ce procédé ou selon la variante qui consiste à faire réagir le dérivé sulfure de formule :



(où Hal représente F, Cl, Br, I, l'atome d'halogène préféré étant le chlore)

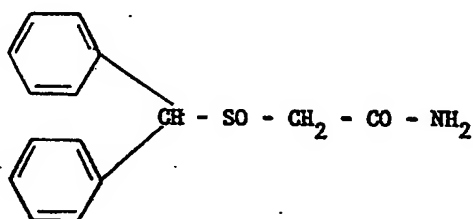
avec l'amine III pour obtenir le sulfure amide correspondant que l'on oxyde avec H_2O_2 pour donner le dérivé sulfinyle désiré.

Selon l'invention on préconise une composition thérapeutique renfermant en association avec un excipient physiologiquement acceptable
5 au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition non toxiques.

D'autres avantages et caractéristiques seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

EXEMPLE 1

10 Benzhydrylsulfinyl-acétamide



n° de code : CRL 40476

1°) Chlorure de benzhydrylthio-acétyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule de
15 coulée, on place 19,5 g (0,076 mole) d'acide benzhydrylthio-acétique dans 114 ml de benzène. On chauffe le mélange et l'on ajoute goutte à goutte 19 ml de chlorure de thionyle. Une fois l'addition terminée, on poursuit le reflux pendant environ 1 h, refroidit, filtre, puis évapore le benzène et le chlorure de thionyle en excès. On recueille ainsi une huile orangée limpide.

20 2°) Benzhydrylthio-acétamide

Dans un tricol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule de
coulée, on introduit 35 ml d'ammoniaque dans 40 ml d'eau et l'on ajoute goutte à goutte le chlorure de benzhydrylthio-acétyle dissous dans environ 100 ml de chlorure de méthylène. Une fois l'addition terminée, on lave la
25 phase organique avec une solution de soude diluée, sèche sur Na_2SO_4 , évapore le solvant, reprend à l'éther diisopropylique ; on cristallise ainsi le benzhydrylthio-acétamide. On recueille ainsi 16,8 g (rendement = 86%) de produit. $F_{inst} = 110^{\circ}C$.

3°) CRL 40476

On met dans un ballon 14,39 g (0,056 mole) de benzhydryl-thio-acétamide, ajoute 60 ml d'acide acétique et 5,6 ml de H_2O_2 (environ 110 volumes).
30 Le mélange est laissé en contact une nuit à $40^{\circ}C$, puis additionné d'environ 200 ml d'eau ; le CRL 40476 cristallise. Par recristallisation dans le méthanol on recueille 11,2 g de benzhydrylsulfinylacétamide.

Rendement : 73%

$F_{\text{inst}} = 164-166^{\circ}\text{C}.$

EXEMPLE 1 bis

L'exemple 1 bis concerne le protocole opératoire de la fabrication du benzhydrylsulfinyl-acétamide (CRL 40476), objet de l'exemple 1 ci-dessus, à l'échelle industrielle.

a) Synthèse de l'acide benzhydryl-thio-acétique

Dans un réacteur de 20 litres, on dissout 1,003 kg de thiourée dans 5,72 litres d'acide bromhydrique à 48% et 0,880 litre d'eau.

10 On chauffe à 60°C et on introduit 2,024 kg de benzhydrol. On monte la température à 95°C et on laisse refroidir jusqu'à la température ambiante $15-25^{\circ}\text{C}$. On filtre les cristaux et les lave à l'eau. On réempâte dans 5,5 litres d'eau et on introduit dans un réacteur de 20 litres avec 3,5 litres de lessive de soude ($d = 1,33$). On chauffe à 70°C et on coule lentement 1144 g

15 d'acide chloracétique dissous dans 2,2 litres d'eau. On maintient le reflux 30 mn après la coulée d'acide chloracétique. On laisse refroidir jusqu'à la température ambiante (on obtient ainsi l'acide benzhydryl-thio-acétique que l'on n'isole pas).

b) Synthèse de l'acide benzhydrylsulfinylacétique

20 Dans le mélange réactionnel précédent, on coule en 3 heures vers 30°C , 1,430 litre d'eau oxygénée à 130 volumes. On coule ensuite dans 22 litres d'eau, on filtre l'insoluble, puis on acidifie par l'acide chlorhydrique ($d = 1,18$). On filtre, on lave à l'eau par réempâtage et on essore. On recueille ainsi l'acide benzhydrylsulfinylacétique.

25 c) Synthèse du benzhydrylsulfinylacétate de méthyle

On charge l'acide précédent dans un réacteur de 20 litres avec 6 litres d'eau. On ajoute 1,1 litre de lessive de soude ($d = 1,33$) et 1,848 kg de bicarbonate de sodium. On ajoute 2,1 litres de sulfate de diméthyle. Au bout d'une heure, on amorce la cristallisation. On filtre,

30 essore, lave. On recueille le benzhydrylsulfinylacétate de méthyle.

d) CRL 40476

Dans un ballon de 10 litres, dissoudre 1 kg de benzhydrylsulfinylacétate de méthyle dans 3,5 litres de méthanol anhydre. Faire ensuite barboter NH_3 avec un fort débit pendant 1 heure, puis laisser en contact

35 pendant 4 heures. Filtrer, essorer, laver à l'eau. Par recristallisation dans le mélange eau-méthanol (4:1) v/v puis le mélange eau-méthanol (9:1) v/v et séchage sous pression réduite, on obtient le CRL 40476 (qui se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche).

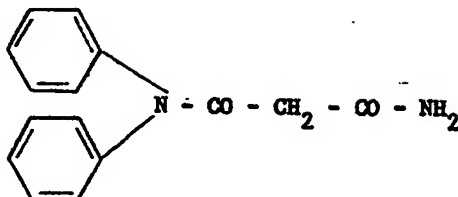
F_{inst} (Kofler) : 164-166°C

Rendement total (calculé à partir du benzhydrol) : 41%.

EXEMPLE 2

N,N-diphényl-malonamide

5



n° de code : CRL 40542

On prépare le N,N-diphényl-chloroacétamide ($F = 117-118^{\circ}\text{C}$; rendement : 89%) par réaction dans le benzène de 34 g (0,2 mole) de diphénylamine avec 11,3 g (0,1 mole) de chlorure de chloroacétyle. On prépare ensuite
 10 le N,N-diphénylcarbamoyl-acétonitrile ($F = 151-152^{\circ}\text{C}$; rendement : 64%) par réaction de 24,55 g (0,1 mole) de N,N-diphényl-chloroacétamide avec 7,7 g (0,11 mole) de KCN dans le mélange méthanol (300 ml)-eau (100 ml).

On soumet à une hydrolyse 18 g (0,075 mole) de N,N-diphényl-carbamoyl-acétonitrile pendant 24 h à 20°C dans le mélange H_2SO_4 concentré
 15 (120 ml)- H_2O (15 ml). On verse la solution résultante, sous agitation, dans 500 g de glace ; on essore, lave à l'eau puis au bicarbonate de sodium ; on sèche et recristallise dans l'éthanol pour obtenir le CRL 40542.

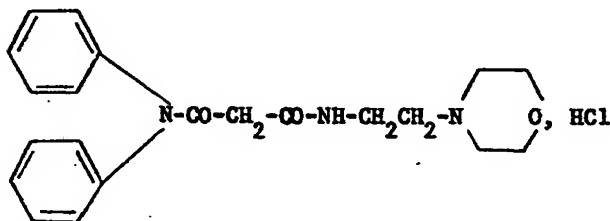
Rendement : 44%

$F = 136^{\circ}\text{C}$.

20

EXEMPLE 3

Chlorhydrate de N,N-diphényl-N'-β-morpholinoéthyl-malonamide



n° de code : CRL 40543

1°) Acide N,N-diphénylcarbamoyle-acétique

On ajoute 22,6 g (0,08 mole) de N,N-diphénylcarbamoyle-acétate d'éthyle (F = 75-76°C) à une solution de 5,6 g (0,1 mole) de KOH dans un mélange de 50 ml d'eau et 25 ml d'éthanol. On chauffe à 40°C, sous agitation, jusqu'à dissolution complète (soit 1 h environ), on agite encore pendant 2 h. On acidifie ensuite avec HCl 3N, essore, lave à l'eau et sèche. On obtient 20,2 g (rendement : 98%) d'acide N,N-diphénylcarbamoyle-acétique (F = 126-127°C).

2°) N,N-diphényl-N'-β-morpholinoéthyl-malonamide

On porte à reflux en agitant une solution de 13 g (0,05 mole) d'acide N,N-diphénylcarbamoyle-acétique et 7,1 g (0,055 mole) de N-(2-aminoéthyl)-morpholine dans 120 ml de chlorure de méthylène. On ajoute lentement une solution de 11 g (0,055 mole) de dicyclohexylcarbodiimide dans 30 ml de CH₂Cl₂ et maintient 3 h à reflux.

Après une nuit au repos, on filtre le précipité de dicyclohexylurée, extrait le filtrat avec HCl dilué, décante la couche aqueuse et alcalinise fortement celle-ci avec NaOH concentrée. On essore, lave à l'eau, sèche ; par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 16 g de la base annoncée.

F = 116-117°C.

3°) CRL 40543

On solubilise la base précédente dans 300 ml d'acétate d'éthyle et on acidifie avec de l'éthanol chlorhydrique. Le chlorhydrate annoncé précipite et est recueilli par essorage. Par recristallisation dans l'éthanol on obtient le CRL 40543.

Rendement : 78%

F. = 180-181°C.

On a résumé ci-après les résultats des essais pharmacologiques qui ont été entrepris avec les composés selon l'invention et notamment les CRL 40476 (produit de l'exemple 1), CRL 40542 (produit de l'exemple 2) et CRL 40543 (produit de l'exemple 2).

Dans ce qui suit et en l'absence de précisions contraires, chaque produit à tester a été administré par voie intrapéritonéale en suspension dans une solution gommeuse (gomme arabique), sous un volume de 20 ml/kg chez la souris et de 5 ml/kg chez le rat.

35 ESSAIS DU CRL 40476

I - TOXICITE

A la dose de 1024 mg/kg l'administration de CRL 40476 est suivie d'une diminution de l'activité motrice, la démarche étant anormale, de dyspnée et de convulsions qui apparaissent 40 mn après l'injection ; l'animal

est retrouvé mort au bout de 24 h. A la dose de 512 mg/kg, les symptômes sont identiques mais l'animal survit. A 256 mg/kg, on note surtout une hypermotilité, accompagnée de reniflements peut être stéréotypés ; la démarche est anormale et l'animal présente de la dyspnée. A 128 et 64 mg/kg, l'hypermotilité et les reniflements stéréotypés sont encore présents pendant plus de 3 h. La dose maximale non mortelle per os (DL-0) est supérieure à 512 mg/kg.

II - INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

1°) Rat

Des lots de 6 rats chacun reçoivent une injection sous-cutanée de 0,5 mg/kg d'apomorphine 30 mn après l'administration de CRL 40476. On constate que, à forte dose, le CRL 40476 semble potentialiser modérément les stéréotypies de l'apomorphine.

2°) Souris

Des lots de 6 souris reçoivent le CRL 40476 30 mn avant l'injection sous-cutanée de 1 mg/kg d'apomorphine. On observe que le CRL 40476 ne s'oppose pas à l'hypothermie, aux stéréotypies et au comportement de verticalisation induit par l'apomorphine chez la souris.

III - INTERACTION AVEC L'AMPHÉTAMINE

L'amphétamine (2 mg/kg) est injectée par voie intrapéritonéale à des lots de 6 rats 30 mn après l'administration de CRL 40476. On constate que le CRL 40476 n'exerce aucun effet vis-à-vis des stéréotypies amphétaminiques.

IV - INTERACTION AVEC LA RESERPINE

Des lots de 6 souris reçoivent une injection intrapéritonéale de réserpine (2,5 mg/kg) quatre heures avant l'administration de CRL 40476. On a observé ensuite les actions sur la température et sur le ptosis :

1°) Action sur la température

Le CRL 40476 aux doses de 16, 64 et 256 mg/kg s'oppose partiellement aux effets hypothermisants de la réserpine.

2°) Action sur le ptosis

Le ptosis réserpinique n'est pas modifié par le CRL 40476.

V - INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE

L'oxotremorine (0,5 mg/kg) est administrée par voie intrapéritonéale à des lots de 6 souris, 30 mn après l'administration de CRL 40476. On a ensuite étudié les actions sur la température, les tremblements et les symptômes cholinergiques périphériques.

1°) Action sur la température

L'hypothermie induite par l'oxotremorine n'est pas modifiée par le CRL 40476.

2°) Action sur les tremblements

Le CRL 40476 est dépourvu d'activité vis-à-vis des tremblements provoqués par l'oxotrémorine.

3°) Action sur les symptômes cholinergiques périphériques

5 Le CRL 40476 ne modifie pas l'hypersécrétion lacrymale et salivaire et la défécation, consécutives à l'administration d'oxotrémorine.

VI - ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION, ET L'ELECTROCHOC

10 Le test est pratiqué sur des lots de 10 souris, 30 mn après l'administration de CRL 40476. On note que le CRL 40476 entraîne une augmentation du nombre de passages punis (vraisemblablement en rapport avec un effet excitant), qu'il ne provoque pas de déficit moteur majeur, et qu'il s'oppose à fortes doses (de 64 à 256 mg/kg) aux effets convulsivants de l'électrochoc.

VII - ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

15 Les souris (12 par dose, 24 témoins) reçoivent le CRL 40476 à différents temps avant d'être placées en actimètre (temps 0) ; leur motilité est enregistrée pendant 30 mn.

1°) Voie intrapéritonéale

- a) CRL 40476 administré au temps - 15 mn
- b) CRL 40476 administré au temps - 30 mn.
- 20 c) CRL 40476 administré au temps - 1 h
- d) CRL 40476 administré au temps - 2 h
- e) CRL 40476 administré au temps - 4 h

Par voie intrapéritonéale, CRL 40476 entraîne une augmentation de la motilité sensible dès 16 mg/kg. Cet effet débute rapidement
25 (< 15 mn) et atteint son maximum 30 à 60 mn après l'injection, puis décroît, la durée d'action étant proportionnelle aux doses.

2°) Voie gastrique

- a) CRL 40476 administré au temps - 15 mn
- b) CRL 40476 administré au temps - 30 mn
- 30 c) CRL 40476 administré au temps - 1 h
- d) CRL 40476 administré au temps - 2 h
- e) CRL 40476 administré au temps - 4 h

Par voie gastrique le CRL 40476 à la dose de 64 mg/kg et au-dessus, entraîne une hypermotilité importante débutant presque immédiatement
35 après l'injection et durant au moins 2 h. Il est vraisemblable qu'à dose plus faible (32 et 16 mg/kg) cet effet est encore présent mais dure moins longtemps.

3°) Effet d'administrations répétées

Les souris (12 par dose, 24 témoins) reçoivent quotidiennement pendant 5 jours, une administration intrapéritonéale d'eau distillée ou de CRL 40476. Le dernier jour les animaux sont placés dans les actimètres 30 mm après la dernière administration et leur motilité est enregistrée pendant 30 mn.

En administration répétée tous les jours pendant 5 jours, le CRL 40476 conserve son activité sur la motilité de la souris; elle n'est ni diminuée ni augmentée par rapport à l'effet d'une injection unique.

10 VIII - ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPES

Après 3 semaines de séjour dans chacune des moitiés d'une boîte séparées par une cloison opaque, des groupes de 3 souris reçoivent le CRL 40476. Une demi-heure plus tard, elles sont réunies par retrait de la cloison et on note le nombre de combats qui surviennent pendant 10 mn. On observe que le CRL 40476 n'exerce pas d'effet net sur l'agressivité intergroupes chez la souris.

IX - INTERACTION AVEC LES HYPNOTIQUES

1°) Chloral

Des lots de 10 souris reçoivent le CRL 40476 30 mn avant l'administration d'une dose hypnogène de chloral (400 mg/kg, voie intrapéritonéale).

A faible dose (16 et 32 mg/kg), le CRL 40476 diminue significativement la durée du sommeil induite par le chloral. En augmentant les doses cet effet disparaît mais le nombre de souris endormies diminue.

25 2°) Métaqualone

La métaqualone (125 mg/kg) est injectée par voie intrapéritonéale à des lots de 10 souris 30 mn après l'administration de CRL 40476.

A faible dose, le CRL 40476 ne modifie pas la durée du sommeil induit par la métaqualone, mais en augmentant les doses, le nombre de souris endormies décroît alors que la durée du sommeil croît significativement.

3°) Pentobarbital

Cet essai a été réalisé sur les souris utilisées pour l'enregistrement de la motilité après administrations répétées de CRL 40476. Le pentobarbital (50 mg/kg) voie intrapéritonéale a été injecté aux souris aussitôt terminé l'enregistrement de la motilité spontanée soit 60 mn après la dernière administration de CRL 40476.

Le CRL 40476 ne modifie pas la durée du sommeil barbiturique. En administrations répétées, il entraîne une diminution de la durée du sommeil par rapport aux effets d'une administration unique.

X - INTERACTION AVEC LA YOHIMBINE

- 5 Le CRL 40476 est administré à des souris groupées par 5, une heure avant l'injection d'une dose subtoxique de chlorhydrate de yohimbine (30 mg/kg voie sous-cutanée). La mortalité est relevée 24 h plus tard. On constate que le CRL 40476 potentialise la toxicité de la yohimbine.

XI - INTERACTION AVEC LES 5-HYDROXYTRYPTOPHAN et I.M.A.O.

- 10 Des lots de 10 souris reçoivent une administration gastrique de Nialamide (20 mg/kg) 18 h avant l'injection intrapéritonéale de DL-5-HTP. Aux doses de 32, 64 et 128 mg/kg, le CRL 40476 n'entraîne pas de potentialisation des tremblements généralisés et des secousses de la tête. A 256 mg/kg, il provoque une augmentation du nombre de souris présentant des tremblements
15 généralisés en même temps qu'apparaît une mortalité importante (30%).

XII - ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS

1°) Motilité réduite par habitation

- Après 18 h de séjour les souris reçoivent le CRL 40476. Elles regagnent aussitôt après leurs enceintes respectives et une demi-heure plus
20 tard débute l'enregistrement de la motilité qui se poursuit durant 30 mn. On constate que le CRL 40476 provoque dès la dose de 2 mg/kg, une reprise sensible dès la dose de 2 ou 4 mg/kg. Cet effet est très net à partir de 8 et 16 mg/kg.

2°) Motilité réduite par agression hypoxique

- 30 mn après avoir reçu le CRL 40476, les souris sont soumises
25 à une anoxie hypobare (dépression de 600 mm Hg en 90 s, détente de 45 s), puis elles sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 10 mn. On observe que le CRL 40476 entraîne pour des doses supérieures à 16 mg/kg une amélioration de la récupération motrice chez les souris dont la motilité a été déprimée par une agression hypoxique.

- 30 3°) Anoxie asphyxique

- Les souris (10 par dose, 20 témoins) reçoivent une injection intrapéritonéale de triiodoéthylate de gallamine à la dose de 32 mg/kg, 30 mn après l'administration de CRL 40476 et on note le délai d'apparition des convulsions et de la mort. On constate que le CRL 40476 aux doses de
35 256, 128, 64 et 32 mg/kg n'entraîne pas d'augmentation du délai d'apparition des convulsions et de la mort.

4°) Conditionnement d'évitement prolongé

Des rats placés en shuttle-box sont conditionnés à éviter un choc électrique (5 s) en changeant de compartiment. Le choc est précédé (3 s) par un signal sonore et lumineux apparaissant toutes les 20 s. Lorsque les animaux sont parfaitement conditionnés, ils restent soumis au signal et éventuellement au choc jusqu'à disparition apparente de conditionnement qui se produit généralement au bout de 24 h.

Le CRL 40476 est alors administré par voie intrapéritonéale et la reprise éventuelle des évitements est comptée jusqu'à disparition de l'effet ; le CRL 40476 à la dose de 128 mg/kg provoque une reprise très nette des évitements chez les animaux dont le conditionnement a apparemment disparu à la suite d'une prolongation de la session. A la dose inférieure (64 mg/kg), cet effet est pratiquement inexistant.

XIII - CONCLUSIONS

Le CRL 40476 présente un spectre neuropsychopharmacologique caractérisé :

- par la présence :

- . d'excitation avec hyperréactivité
- . d'hypermotilité

20 - par l'absence :

- . de stéréotypies (sauf à fortes doses)
- . de potentialisation des effets de l'apomorphine et de l'amphétamine.

Par ailleurs, le CRL 40476 pourrait par certains points se rapprocher des antidépresseurs imipraminiques (antagonisme de l'hypothermie résérpinique, potentialisation de la toxicité de la yohimbine) mais l'absence de potentialisation du 5 HTP et d'antagonisme de l'hypothermie induite par l'apomorphine en ferait un cas très particulier dans cette classe pharmacologique.

Enfin, chez la souris dont la motilité a été réduite par habitude à l'enceinte, la présence d'une stimulation motrice à des doses qui ne provoquent pas d'hypermotilité semblerait indiquer une stimulation plus importante du psychisme que de l'activité.

ESSAIS DES CRL 40542 ET CRL 40543

35 I - TOXICITE

La DL-0 du CRL 40542 est supérieure à 1024 mg/kg, celle du CRL 40543 est supérieure à 512 mg/kg. Aux doses de 256 mg/kg et 128 mg/kg on observe pour les deux produits une hyperréactivité.

Les essais qui suivent ont été entrepris selon les modalités opératoires décrites ci-dessus pour le CRL 40476.

II - INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

On observe que (i) chez le rat, le CRL 40542 potentialise les stéréotypies de l'apomorphine alors que le CRL 40543 ne modifie pas le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine, et que (ii) chez la souris les deux produits, aux doses de 1 mg/kg et 16 mg/kg, ne modifient pas l'hypothermie et le comportement stéréotypé induit par l'administration sous-cutanée d'une injection d'apomorphine à la dose de 1 mg/kg et 16 mg/kg.

10 III - INTERACTION AVEC L'AMPHETAMINE

A la dose de 256 mg/kg, le CRL 40542 potentialise les stéréotypies amphotaminiques. En revanche, le CRL 40543 ne les modifie pas.

IV - INTERACTION AVEC LA RESERPINE

L'hypothermie induite par la réserpine est antagonisée par le CRL 40542 à la dose de 128 mg/kg et aggravée à la dose de 512 mg/kg. Le CRL 40543 ne modifie pas l'hypothermie réserpinique. Les CRL 40542 et 40543 sont sans action vis-à-vis du ptosis réserpinique.

V - INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE

Le CRL 40542 aux doses de 32 mg/kg et 128 mg/kg et le CRL 40543 à la dose de 256 mg/kg antagonisent l'hypothermie induite par l'oxotremorine. Les deux produits n'agissent pas sur les tremblements ni sur les symptômes cholinergiques périphériques provoqués par l'oxotremorine.

VI - ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

Le CRL 40542 (aux doses de 32 mg/kg et 128 mg/kg) et le CRL 40543 (aux doses de 128 mg/kg et 256 mg/kg) entraînent une augmentation du nombre de passages punis. Le CRL 40542 (aux doses de 32 mg/kg, 128 mg/kg et 512 mg/kg) s'oppose à l'effet convulsivant de l'électrochoc, en revanche, le CRL 40543 (aux doses de 128 mg/kg et 256 mg/kg) ne modifie pas ledit effet convulsivant.

30 VII - ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

Le CRL 40542 semble ne pas modifier l'activité motrice spontanée. Le CRL 40543 entraîne, à la dose de 256 mg/kg, une augmentation de l'activité motrice de la souris.

VIII - ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPE

35 Le CRL 40542 ne provoque pas de modification importante de l'agressivité intergroupe. Le CRL 40543 aux doses de 16 à 256 mg/kg entraîne une diminution du nombre de combats.

IX - ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS

Le CRL 40542 (dès la dose de 8 mg/kg) et le CRL 40543 (aux doses de 16 et 64 mg/kg) entraînent une reprise de l'activité motrice chez la souris dont la motilité a été réduite par séjour dans une même enceinte.

- 5 Le CRL 40542 (aux doses de 32, 64 et 128 mg/kg) et le CRL 40543 (à la dose de 258 mg/kg) entraînent une amélioration de la récupération motrice chez la souris dont la motilité a été réduite à la suite d'une agression hypoxique.

- 10 En ce qui concerne l'anoxie asphyxique, les CRL 40542 et CRL 40543 entraînent aux fortes doses un raccourcissement du délai d'apparition des convulsions et de la mort dû à un agent curarisant, le triiodoéthylate de gallamine.

X - CONCLUSIONS

- 15 L'étude neuropsychopharmacologique du CRL 40542 révèle un certain nombre d'effets comportementaux de type excitant :

- excitation avec hyperréactivité chez la souris et le rat;
- présence de stéréotypies et potentialisation des effets stéréotypés de l'apomorphine et de l'amphétamine;
- augmentation de la motilité chez les animaux dont l'activité a été réduite par habitude ou par agression hypoxique;
- 20 - action de type "anti-fatigue" sur un test de conditionnement d'évitement pendant une période prolongée;
- présence de convulsions à forte dose,
- antagonisme modéré des hypothermies induites par l'oxotremorine ou par la
- 25 réserpine.

- Le CRL 40543 présente un certain nombre d'effets de type excitant (excitation, hyperactivité, hypermotilité) qui peuvent rendre compte des résultats observés au test des quatre plaques. De plus, il possède une activité convulsivante qui entraîne une aggravation des convulsions provoquées
- 30 par une anoxie asphyxique. Enfin, il exerce à toutes les doses un effet anti-agressif.

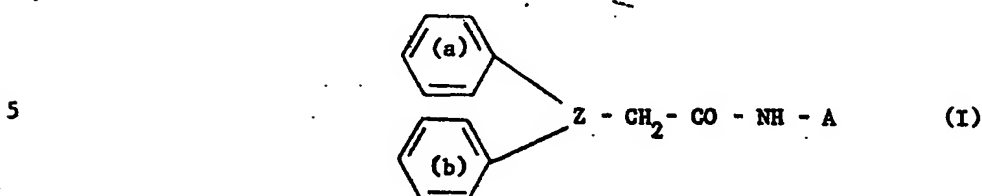
Les composés selon l'invention sont utiles en thérapeutique dans le traitement des maladies neuropsychiques, en tant qu'agents actifs sur le système nerveux central.

- 35 Chez l'homme, le CRL 40476 a été utilisé sous forme de gélules ou de comprimés dosés à 200 mg à raison de trois prises par jour. Des résultats très favorables ont été obtenus dans le traitement des asthénies des personnes âgées. De plus sans antagoniser les effets des antipsychotiques, il s'est avéré utile dans le traitement des dyskinésies tardives des neuroleptiques.

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Nouveaux dérivés d'acétamides, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par :

a) les composés de formule générale :

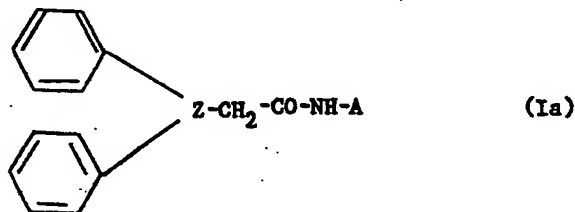


dans laquelle :

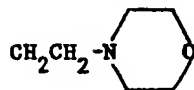
- chacun des cycles (a) et (b) peut être substitué par un ou plusieurs groupes F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , NH_2 , alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, alkoxy en $\text{C}_1\text{-C}_4$, méthylènedioxy;
- Z représente $>\text{CHSO}-$ ou $>\text{NCO}-$; et
- 10 - A représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, un groupe hydroxyalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, ou un groupe $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-Y-}$ (où Y est un reste hydrocarboné en $\text{C}_1\text{-C}_4$ à chaîne linéaire ou ramifiée; et R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun H et alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, R_1 et R_2 considérés ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés pouvant former un groupe N-hétérocyclique
- 15 de 5 à 7 sommets et susceptible d'être substitué, d'une part, et de contenir un second hétéroatome tel que N et O, d'autre part); et
- b) leurs sels d'addition lorsque A comporte un reste basique.

- 2 - Dérivés d'acétamide selon la revendication 1, caractérisés en ce que A représente un groupe $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-Y-}$ où Y est défini comme ci-dessus et $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$ représente un groupe diméthylamino, diéthylamino, pyrrolidino, pipéridino, 4-méthylpipéridino, 4-phénylpipéridino, 4-(p-chlorophényl)-pipéridino, morpholino, pipérazino, 4-méthylpipérazino, 4-(β-hydroxyéthyl)-pipérazino, 4-phénylpipérazino, 4-(p-chlorophényl)pipérazino, hexaméthylène-imino.

- 25 3 - Dérivés d'acétamide selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



dans laquelle Z est défini comme ci-dessus et A représente H ou le groupe



4 - Dérivé d'acétamide selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il s'agit du benzhydrysulfinylacétamide.

5 5 - Dérivé d'acétamide selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il s'agit du N,N-diphénylmalonamide.

6 - Dérivés d'acétamide selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'il s'agit du N,N-diphényl-N'-β-morpholinoéthylmalonamide et de ses sels d'addition d'acides.

10 7 - Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou l'un de ses sels d'addition d'acides non toxiques en tant qu'agent actif sur le SNC.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.